

Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen¹

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko, an einer fulminant verlaufenden, lebensbedrohlichen Infektion durch bestimmte Bakterien (vor allem Pneumokokken) oder Protozoen zu erkranken. Das Risiko ist in den ersten zwei Jahren nach Ausfall der Milz am höchsten, besteht aber lebenslang. Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Asplenie über ihr Risiko ungenügend informiert sind. Zu den Präventionsmassnahmen gehören die Aufklärung der Patienten, Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Influenza sowie eine Notfallantibiotikatherapie bzw. für bestimmte Patientengruppen eine Antibiotikaprophylaxe.

EINFÜHRUNG

Patienten mit anatomischer (angeboren oder erworben) oder funktioneller Asplenie haben ein lebenslang erhöhtes Risiko, bei Infektionen durch eine Reihe bekapselter oder intrazellulär lebender Bakterien und Protozoen einen schweren Krankheitsverlauf durchzumachen [1, 2]. Infektionen können sich unter dem Bild der *overwhelming post-splenectomy infection* manifestieren, welches innert Stunden zur irreversiblen Sepsis mit Multiorganversagen und zum Tod führen kann. Die Fulminanz, die hohe Morbidität und die Letalität solcher Infektionen unterstreichen die Wichtigkeit der Prävention [3]. Verschiedene nationale und internationale Erhebungen haben gezeigt, dass Kenntnisse über die empfohlenen Präventionsmassnahmen bei Ärzten und Patienten ungenügend verankert sind [4–6]. Dieser Beitrag formuliert Empfehlungen zu Präventionsmassnahmen bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie.

SCHWERE INFESTIONEN BEI ASPLENIE

Die Funktion der Milz in der Infektabwehr

Die erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Asplenie ergibt sich aus der Funktion der Milz in der Infektabwehr, der Filtration und Phagozytose von Bakterien aus der Blutbahn und der Produktion opsonisierender Antikörper und Komponenten des alternativen Komplementsystems [7]. Diese Aufgaben können durch andere Organe des retikuloendothelialen Systems nur unvollständig kompensiert werden. Nach Splenektomie und Erkrankungen mit funktioneller Asplenie (z.B. Status nach Bestrahlung der Milz) besteht deshalb lebenslang eine erhöhte Infektanfälligkeit. Demgegenüber scheint nach subtotaler Splenektomie die Funktion der Milz erhalten zu bleiben [8, 9]. Experimentelle Arbeiten zur Reimplantation von Milzgewebe zeigten eine Korrelation zwischen Infektionsrisiko und der Menge des Milzgewebes sowie einer intakten Gefässversorgung [10, 11]. Die Schutzwirkung nach ektopischer Autotransplantation der Milz scheint unzuverlässig zu sein [12].

Infektionsrisiko

Das Risiko einer lebensbedrohlichen Infektion bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, fortan nur noch Asplenie genannt, wird bestimmt durch die fehlende oder reduzierte Funktion der Milz. Nach Splenektomie können Grundkrankheiten oder deren Therapie, wie zum Beispiel Hämoglobinopathien, hämatologische Neoplasien, Chemotherapie oder Steroidtherapie, welche bei nicht-traumatischer Splenektomie häufig vorhanden sind, entscheidend zum Infektionsrisiko beitragen.

Die Inzidenz einer lebensbedrohlichen Infektion bei Asplenie wird auf 0,23%–0,42% pro Jahr (etwa ein Fall pro 300–500 Patientenjahre) geschätzt. Das lebenslange Risiko beträgt 5%. Das Infektionsrisiko ist in den ersten 2–3 Jahren nach Eintreten der Asplenie/Splenektomie am höchsten: Etwa 30% der Infektio-

nen treten im ersten Jahr und etwa 50% in den ersten zwei Jahren auf. Das erhöhte Infektionsrisiko bleibt aber lebenslang bestehen. Die Letalität einer *overwhelming post-splenectomy infection* beträgt etwa 50% [2].

Infektionsrisiko und Letalität variieren nach Grundkrankheit. Das relative Risiko ist am niedrigsten nach traumatischer Splenektomie oder Splenektomie wegen idiopathischer, thrombozytopenischer Purpura (ITP) und am höchsten bei Thalassämie, Sichelzellanämie oder einer lymphoproliferativen Grundkrankheit [2]. Die Letalität ist zudem bei Kindern höher als bei Erwachsenen [2].

Infektionserreger

Infektionen bei Asplenie können grundsätzlich durch eine breite Palette von Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen verursacht werden [7]. Lebensbedrohliche Infektionen werden jedoch mit Abstand am häufigsten (bis zu 90%) in Zusammenhang mit *Streptococcus pneumoniae* beobachtet. Die Rolle anderer bekapselter Bakterien ist demgegenüber eher gering. Das erhöhte Infektionsrisiko durch *Neisseria meningitidis* ist nicht unumstritten [13], wird aber in Analogie zu den Pneumokokken interpretiert. Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b sind seit Einführung der Impfung selten geworden. Das bakterielle Keimspektrum schliesst daneben auch Streptokokken der Gruppe B, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella species* und *Escherichia coli* mit ein. Die Literatur enthält zahlreiche Fallbeschreibungen von lebensgefährlichen Septikämien mit *Capnocytophaga canimorsus* nach Bissverletzungen durch Hunde und Katzen. Auch eine Malaria kann bei Asplenie schwerer und protrahierter verlaufen.

Klinische Präsentation

Eine *overwhelming postsplenectomy infection* kann sich initial mit unspezifischen Symptomen wie leichtem Fieber, Muskelschmerzen und Pharyngitis präsentieren. Innert Stunden entwickelt sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Mul-

¹ Mitglieder der federführenden gemeinsamen Arbeitsgruppe: U. Heininger, M. Krause, K. Mühlemann, N. Troillet

tiorganversagen. Fieber ist beim asplenischen Patienten deshalb immer als Warnzeichen für eine mögliche fulminant verlaufende bakterielle Infektion zu interpretieren. Auch gastrointestinale Beschwerden können Ausdruck einer beginnenden Sepsis sein [14]. Die laborchemischen Entzündungsparameter (z.B. CRP) sind anfänglich oder wegen des raschen Verlaufs normal oder kaum erhöht und verleiten dadurch eventuell zu falscher Sicherheit. Splenektomierte Patienten sind häufig ungenügend über die Auswirkungen einer fehlenden Milz und das damit verbundene Infektionsrisiko informiert, was zu einer entscheidenden Verzögerung einer Arztkonsultation und der Diagnose einer *overwhelming postsplenectomy infection* führen kann. Bei anamnestischen Angaben über invasive Pneumokokkeninfektionen, Lymphomleiden, Magen- und Pankreastumore, Magenoperationen oder posttraumatische Abdominaloperationen sowie bei klinischen Hinweisen (abdominale Narben, Howell-Jolly-Einschlusskörper in den Erythrozyten) sollte nach einer Asplenie gesucht werden.

PRÄVENTIONSMASSNAHMEN

Prinzipien

Die Präventionsmassnahmen gegen schwere Infektionen bei Asplenie basieren auf

- wiederholter Patienteninformation;
- Antibiotika als Prophylaxe oder als Notfalltherapie bei Warnzeichen einer Infektion;
- spezifischer Antibiotikaprophylaxe und präemptiver Therapie bei Kontakt mit Tieren;
- Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und der jährlichen Grippeimpfung.

Keine dieser Präventionsmassnahmen garantiert eine absolute Schutzwirkung und Sicherheit vor schweren Infektionen. Es ist entscheidend, dass die Patienten über das Infektionsrisiko, die Frühzeichen einer Infektion und das Verhalten bei Fieber, Reisen und nach Bissverletzungen informiert sind und wiederholt informiert werden.

Patienteninformation

Jeder asplenische Patient und des-

sen Angehörige müssen über das lebenslang erhöhte Risiko einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion informiert sein. Folgende Verhaltensregeln sollen wiederholt vermittelt werden:

- Bei Fieber oder «grippalen Symptomen» muss so rasch wie möglich ein Arzt beigezogen werden. Ist dies nicht innerhalb einer Stunde möglich, soll der Patient eine Notfallantibiotikatherapie beginnen (siehe unten) und so rasch wie möglich einen Arzt aufsuchen.
- Bei Bissverletzungen muss immer rasch ein Arzt aufgesucht werden.
- Bei Reisen in Malariagebiete sind prophylaktische Massnahmen besonders gewissenhaft zu befolgen.
- Dem asplenischen Patienten oder seinen Sorgeberechtigten muss bekannt sein, dass Impfungen notwendig sind und evtl. wiederholt werden müssen. Alle Impfungen sollten im Impfausweis dokumentiert sein.

Diese Empfehlungen sind im Patienteninformationsblatt (siehe Anhang) zusammengefasst.

Antibiotikaprophylaxe und Notfalltherapie

In einer Zeit zunehmender Antibiotikaresistenzen müssen Antibiotika zur Prophylaxe oder Therapie immer unter Berücksichtigung der lokalen Antibiotikaresistenzlage gewählt werden. Die Dosierung muss an individuelle pharmakokinetische Situationen (Alter, Niereninsuffizienz usw.) angepasst werden. Faktoren wie Allergien und Compliance müssen berücksichtigt werden. Bei an-

amnestischen Angaben der Patienten über das Vorliegen einer Antibiotikaunverträglichkeit soll sorgfältig geprüft werden, ob eine Allergie vorliegt (falls nötig, allergologische Abklärung) oder ob es sich um eine andere Art einer unerwünschten Arzneimittelwirkung handelt.

Antibiotika-Dauerprophylaxe

Die Effizienz einer antibiotischen Langzeitprophylaxe wurde nur für Kinder mit Sichelzellanämie in einer kontrollierten Studie belegt [15]. Ähnliche Studien für Asplenie anderer Ursache bei Kindern und Erwachsenen fehlen. Eine Langzeitprophylaxe wird dennoch für *alle* Kinder mit Splenektomie oder funktioneller Asplenie empfohlen (Tabelle 1). Diese sollte mindestens während der ersten 5 Lebensjahre und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie durchgeführt werden. Eine Verlängerung der Prophylaxe bis zur Adoleszenz sollte individuell abgewogen werden.

Bei mangelhafter Compliance mit der Prophylaxe ist die Notfalltherapie (siehe unten) vorzuziehen. Ebenso soll bei dokumentierter Penicillinallergie aufgrund der heutigen Antibiotikaresistenzlage der Pneumokokken anstatt einer Dauerprophylaxe eine Notfalltherapie verschrieben werden.

Für Erwachsene gibt es keine analoge Empfehlung einer Dauerantibiotikaprophylaxe [16]. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der Splenektomie oder anderer Eingriffe bei Asplenie richtet sich nach den üblichen lokalen Empfehlungen. Es besteht keine Indikation für eine verlängerte perioperative Prophylaxe.

Tabelle 1

Antibiotika-Dauerprophylaxe bei Asplenie

Kinder: Start sofort ab Splenektomie*

Alter 0–5 Jahre: Penizillin 2 × 125 mg/Tag po (= 2 × 200 000 I.E.) oder Amoxicillin 1 × 20 mg/kg KG/Tag po

Alter >5 Jahre: Penizillin 2 × 250 mg/Tag po (= 2 × 400 000 I.E.) oder Amoxicillin 1 × 20 mg/kg KG/Tag po

Erwachsene: grundsätzlich keine Dauerprophylaxe.

* Für die Dauer der Langzeitprophylaxe existieren keine Studien. Es muss individuell entschieden werden, ob die Dauerprophylaxe vor der Adoleszenz beendet werden soll. Mindestens in den ersten 5 Lebensjahren und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie soll eine Dauerprophylaxe durchgeführt werden. Bei dokumentierter Penicillinallergie soll anstatt einer Dauerprophylaxe eine Notfalltherapie verschrieben werden.

Notfall-Antibiotikatherapie

Asplenische Kinder und Erwachsene sollen über eine Antibiotikareserve zur Notfalltherapie verfügen. Diese soll bei Fieber oder «grippalen» Symptomen und nach Bissverletzungen als Notfallselftherapie eingenommen werden, falls nicht innerhalb einer Stunde (keine Nacht verstreichen lassen) ärztlicher Rat eingeholt werden kann (Tabelle 2). Die Selbsttherapie soll erst nach ärztlicher Konsultation abgesetzt werden.

Tabelle 2

Notfall-Antibiotikatherapie bei Asplenie

Kinder: Amoxicillin/Clavulansäure 50–75 mg/kg KG in 3 Dosen/Tag po

Erwachsene: Amoxicillin/Clavulansäure 3 × 1000 mg/Tag po

Alternativen bei Penizillinallergie

Kinder:

– Milde Penizillinallergie (nicht IgE-vermittelt)

– Schwere Penizillinallergie (Typ 1, Soforttyp)

Cefprozil 3 × 30 mg/kg/Tag po

Clarithromycin 2 × 7,5 mg/kg/Tag po oder

Clindamycin 3 × 10 mg/kg /Tag po

Erwachsene:

Clarithromycin 2 × 500 mg/Tag po oder

Doxyzyclin 2 × 100 mg/Tag po oder

Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag po

IMPFUNGEN

Spezifisch empfohlene Impfungen

In der Schweiz sind bei Patienten mit Asplenie offiziell die Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) empfohlen (Tabelle 3) [17–20]. Asplenikern

soll zudem die jährliche Grippeimpfung verabreicht werden, da eine Influenzainfektion das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion mit Pneumokokken erhöht. Die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b wird bei asplenischen Erwachsenen nicht offiziell empfohlen, da das Infektionsrisiko aufgrund der derzeitigen Epidemiologie sehr gering ist.

Impfschemata

Anzahl und Intervalle der verabreichten Dosen richten sich nach den geltenden Empfehlungen [17–20]. Sie sind für die Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei Kindern berücksichtigen sie das Alter und stellen eine Kombination der verfügbaren konjugierten und nicht-

Tabelle 3a

Impfschema für die Pneumokokkenimpfung bei Asplenie [18,19]

Alter bei Impfbeginn	Grundimmunisierung PCV7		Auffrischimpfung PCV7		Grundimmunisierung PSV23	Auffrischimpfung PSV23 ^a	
	Dosen	Intervall (Wochen)	Dosen	Zeitpunkt	Dosen	Dosen	Zeitpunkt
2–6 Mo	3	4–8	1	12–15 Mo		1	24 Mo
7–11 Mo	2	4	1	12–15 Mo		1	24 Mo
12–23 Mo	1		1	mind. 8 Wo nach 1. Dosis		1	mind. 8 Wo nach PCV7
2–4 J	1					1	mind. 8 Wo nach PCV7
≥5 J					1	1	5 Jahre nach PSV23
Erwachsene					1	1	5 Jahre nach PSV23

^a Weitere Nachimpfungen auf individueller Basis (siehe Text und Tabelle 5)

Tabelle 3b

Impfschema für die Meningokokkenimpfung bei Asplenie [18, 20]

Alter bei Impfbeginn	Grundimmunisierung MCV-C		Auffrischimpfung MCV-C		Auffrischimpfung MPV-ACWY	
	Dosen	Intervall	Dosen	Zeitpunkt	Dosen	Zeitpunkt
2–11 Mo	3	4 Wo	1	12 Mo + 11–19 J	1	24 Monate und 3 Jahre später
≥12 Mo	1		1	11–19 J	1	24 Monate und 3 Jahre später
Erwachsene	1				1	mind. 6 Wo nach MCV-C und 5 Jahre später

PCV7 = 7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PSV23 = 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff

MCV-C = Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen Serogruppe C
MPV-ACWY = Meningokokken-Polysaccharidimpfstoff gegen Serogruppen A,C W135,Y

konjugierten Impfstoffe dar. Für Pneumokokken sind das der 7-valente, konjugierte Polysaccharidimpfstoff (PCV7) und der 23-valente nicht-konjugierte Polysaccharidimpfstoff (PSV23). Für Meningokokken stehen drei konjugierte Polysaccharidimpfstoffe gegen die Gruppe C (MCV-C) und ein nicht-konjugierter Impfstoff gegen die Gruppen A, C, W135 und Y zur Verfügung (MPV-ACWY).

Wirksamkeit der Impfungen bei Asplenie

Die Schutzwirkung des PSV23 beträgt beim erwachsenen, sonst gesunden Splenektomierten 70%–80% [21]. Bei zusätzlichen Komorbiditäten, insbesondere bei Immunsuppression, muss mit einer entsprechend niedrigeren Schutzwirkung gerechnet werden. Zur klinischen Schutzwirkung des PCV7 bei Kindern mit Asplenie liegen keine Daten vor. Die Impfung ist jedoch bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Sichelzellanämie immunogen [22, 23].

MCV-C und MPV-ACWY zeigten eine gute Immunogenität bei erwachsenen Patienten mit Asplenie, jedoch mit der Einschränkung, dass eine zusätzliche Chemo- und Radiotherapie bei Lymphompatienten die Immunantwort auf MPV-ACWY reduzierte [24, 25].

Zeitpunkt der Impfung in Bezug zur Splenektomie

Falls möglich, sollte die Primovakzination gegen Pneumokokken und Meningokokken mindestens **zwei Wochen vor Splenektomie** verabreicht werden (Tabelle 4). Falls die Impfungen erst nach Splenektomie stattfinden können, sollte die postoperative katabole Phase (einige Tage) abgewartet werden. Der Vorteil eines Intervalls von zwei Wo-

Tabelle 5

Indikationen für wiederholte Nachimpfungen gegen Pneumokokken bei Asplenie

Indikation

Kinder ab dem Alter von 24 Monaten und Erwachsene nach Splenektomie, welche

- a) 2 Dosen des PSV23 erhalten haben und bedingt durch eine Grundkrankheit (Hämoglobinopathie, Lymphom, Multiples Myelom oder HIV-Infektion) ein besonders hohes Infektionsrisiko haben oder
- b) nach 1–2 Dosen des PSV23 eine invasive Pneumokokkeninfektion erworben haben

Vorgehen

- Bestimmung serotypspezifischer Polysaccharidantikörper 4 Wochen nach Verabreichung von PSV23 (bei Patienten mit invasiver Pneumokokkeninfektion, sobald rekonvaleszent, 1 Dosis PSV23 verabreichen)
- Bei einer Antikörperantwort im positiven Bereich (Titer für die Mehrheit der bestimmten Typen $\geq 1 \mu\text{g/ml}$) sollen weitere Nachimpfungen in Intervallen von 5 Jahren erwogen werden. Der genaue Zeitpunkt der Nachimpfung kann evtl. auf eine erneute Bestimmung der Antikörpertiter gestützt werden, das heisst Nachimpfung, sobald die Titer im negativen oder niedrigen Bereich liegen (Titer für die Mehrheit der bestimmten Typen $< 1 \mu\text{g/ml}$).
- Bei einer Antikörperantwort im negativen oder niedrigen Bereich kann die Verabreichung von ein bis zwei Dosen PCV7 erwogen werden, jeweils gefolgt von einer Antikörpertiterbestimmung nach 4 Wochen. Falls kein signifikanter Titeranstieg erfolgt, sind weitere Impfdosen nicht sinnvoll. Die Infektionsprävention stützt sich in diesen Fällen auf die Antibiotikaphylaxe respektive Notfalltherapie und je nach Grundkrankheit auf die regelmässige Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen.

Bemerkungen

In der Schweiz ist PCV7 für Kinder im Alter von 6 Wochen bis 9 Jahren zugelassen. Die Anwendung bei älteren Kindern und Erwachsenen erfolgt ausserhalb der Zulassung.

Bei der Bestimmung von Serumantikörpern gegen Pneumokokkenpolysaccharide muss auf die Wahl des Tests geachtet werden. Tests, welche Antikörper gegen einen Pool von Kapselserotypen messen, sind zur Abwägung einer Pneumokokkennachimpfung nicht geeignet. Dazu müssen serotypspezifische Antikörpertiter bestimmt werden. Aus logistischen Gründen kann dies gegenwärtig nur für eine limitierte Zahl von 6 Kapselserotypen angeboten werden. Solche spezifische Analysen werden in der Schweiz durchgeführt (Laboratoire de Vaccinologie, HUG, Genève).

chen nach Splenektomie für höhere Antikörpertiter ist kontrovers [26–28]. Diese Praxis birgt das Risiko, die Impfung zu versäumen. Bei Patienten ohne zusätzliche Immunsuppression wird daher dringend empfohlen, die Impfungen noch **vor Spitalaustritt** zu beginnen, wenn nicht ein anderer Faktor (zum Beispiel eine immunsuppressive Therapie) dagegen spricht. Verabreichte Impfungen und Impfplan sollen schriftlich dokumentiert und

dem nachbetreuenden Arzt übermittelt werden.

Unter Immunsuppression ist die Impfantwort vermindert. Deshalb sollte bei Patienten mit systemischer, langdauernder (>2 Wochen) und hochdosierter Steroidtherapie ($\geq 2 \text{ mg/kg/Tag}$ Prednison für Kinder bis 10 kg KG bzw. $\geq 20 \text{ mg}$ Prednison/Tag für Personen ab 10 kg KG) oder bei Lymphompatienten mit Chemo- oder Steroidtherapie die zeitliche Abfolge der Impfungen unter Berücksichtigung der voraussichtlichen Dauer der Immunsuppression individuell geplant werden. Grundsätzlich sollte mit der Impfung mindestens 3 Monate nach Sistieren einer Chemotherapie und mindestens 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie zugewartet werden. Die Bestimmung der Antikörperantwort auf die Impfung erlaubt diejenigen Patienten zu ermitteln, welche auf die Impfung keine oder eine nur ungenügende Antikör-

Tabelle 4

Zeitpunkt der Impfung vor/nach Splenektomie

1. Splenektomie ohne Immunsuppression oder mit chronischer (zeitlich nicht limitierter) Immunsuppression
 - falls möglich, mindestens 2 Wochen vor Splenektomie; sonst:
 - nach postoperativer (kataboler) Phase, jedoch vor Spitalaustritt
2. Splenektomie unter zeitlich limitierter Immunsuppression (Kortikosteroidtherapie, Chemotherapie)
 - mit 1. Dosis warten bis 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie und bis 3 Monate nach einer Chemotherapie

perantwort entwickeln, und ihnen alternative präventive Strategien anzubieten (zum Beispiel zusätzliche Impfung mit PCV7, verlängerte Antibiotikaprophylaxe etc.) wie unten weiter ausgeführt [29–32].

Wiederholte Nachimpfungen gegen Pneumokokken und Indikationen für die Bestimmung von Serum-Antikörpertitern

Die aktuellen Impfeempfehlungen sehen für Kinder und Erwachsene mit Asplenie je eine Auffrisch- respektive Nachimpfung mit dem PSV23 vor. Dies beruht auf der Beobachtung, dass durchschnittlich 5 Jahre nach der ersten Impfung die Antikörpertiter auf den Ausgangswert abgesunken sind [33, 34].

Die Wirksamkeit weiterer Nachimpfungen ist zurzeit ungenügend belegt. Bei Erwachsenen erzeugten wiederholte Dosen von PSV23 niedrigere Antikörpertiter als die erste Dosis [33, 34]. Der Grund für dieses Phänomen ist nicht bekannt, eine immunologische Toleranz kann aber zurzeit nicht ausgeschlossen werden. Wiederholte Nachimpfungen werden deshalb nicht routinemässig empfohlen, sollten in spezifischen Situationen nach serologischer Antikörperkontrolle jedoch erwogen werden, wie in Tabelle 5 dargestellt. Die Sicherheit von Nachimpfungen mit PSV23 ist gut belegt. Zu frühe Nachimpfungen, das heisst bei noch relativ hohen Serumantikörpertitern, können mit verstärkten, jedoch harmlosen Lokalsymptomen einhergehen [35].

Studien zur Immunogenität von PCV7 bei Erwachsenen zeigten im Unterschied zu kleinen Kindern keinen klaren Vorteil gegenüber PSV23 im Sinne höherer Antikörpertiter und eines immunologischen Primings [36–40]. In Einzelfällen konnte bei Patienten, welche wahrscheinlich aufgrund einer genetischen Prädisposition keine Antikörperantwort auf PSV23 zeigten, eine solche durch PCV7 erzeugt werden [29, 41]. PCV7 hat gegenüber PSV23 den Nachteil, dass er nur gegen sieben Pneumokokkenkapseltypen schützt. Die Sicherheit von PCV7 bei Kindern und Erwachsenen ist durch zahlreiche Studien und die Verabreichung millionenfacher Dosen seit der Verfügbarkeit des Impfstoffs ausreichend belegt.

Wiederholte Nachimpfungen gegen Meningokokken

Die aktuellen Impfeempfehlungen sehen für Kinder und Erwachsene mit Asplenie je zwei Auffrischimpfungen mit dem tetravalenten, nicht-konjugierten Impfstoff (MPV-ACWY) im Abstand von 3 respektive 5 Jahren vor. Über die Notwendigkeit und Wirksamkeit weiterer Auffrischimpfungen fehlen zurzeit Daten. Analog zu PSV23 können nach wiederholten Dosen eines unkonjugierten Meningokokkenimpfstoffs niedrigere Antikörpertiter gemessen werden [42–44].

Angesichts des epidemiologisch bedeutend geringeren Risikos einer Meningokokken- im Vergleich zu einer Pneumokokkeninfektion sollten weitere Nachimpfungen mit MPV-ACWY in Intervallen von 3 Jahren (bei Kindern) respektive 5 Jahren (bei Erwachsenen) nur in individuellen Fällen mit stark erhöhtem Infektionsrisiko (zum Beispiel intensiver Reisetätigkeit in Gebieten mit endemisch oder epidemisch hoher Inzidenz invasiver Meningokokkeninfektionen) erwogen werden. Leider stehen zurzeit in der Schweiz keine Tests zur vorgängigen Antikörpertiterbestimmung zur Verfügung, anhand deren die Notwendigkeit von Nachimpfungen analog zur Pneumokokkenimpfung geprüft werden könnte. ■

Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie
Eidgenössischen Kommission für Impffragen

Weitere Informationen

Prof. Dr. Kathrin Mühlemann
Institut für Infektionskrankheiten
Universität Bern
Telefon 031 632 3259
E-Mail: kathrin.muehlemann@ifik.unibe.ch

Literatur

1. Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet* 1994; 344: 1504.
2. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43: 182–6.
3. El-Alfy MS and El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 2004; 5: 77–80.
4. Omlin AG, Muhlemann K, Fey MF, Pabst T. Pneumococcal vaccination in splenectomized cancer patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1731–1734.

5. Hasse B, Moll C, Oehy K, Rothlin M, Krause M. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Weekly* 2005; 135: 291–296.
6. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214–8.
7. Chesney JA 2001. Asplenia. In: Patrick CC, Hrsg. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2001. S. 307–324.
8. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105–21.
9. Resende V, Petroianu A. Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. *Am J Surg* 2003; 185: 311–5.
10. Iinuma H, Okinaga K, Sato S, Tomioka M, Matsumoto K. Optimal site and amount of splenic tissue for autotransplantation. *J Surg Res* 1992; 53: 109–16.
11. Horton J, Ogden ME, Williams S, Coln D. The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organisms. *Ann Surg* 1982; 195: 172–6.
12. Alvarez FE, Greco RS. Regeneration of the spleen after ectopic implantation and partial splenectomy. *Arch Surg* 1980; 115: 772–5.
13. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 326–30.
14. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection-an update. *Crit Care Med* 1999; 27: 836–842.
15. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593–9.
16. Makris M, Makris M, Greaves M, Winfield DA, Preston FE, Lilleyman JS. Long-term management after splenectomy. Lifelong penicillin unproved in trials. *BMJ* 1994; 308: 131–132
17. Bundesamt für Gesundheit. Empfehlungen für die Pneumokokkenimpfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. *BAG Bulletin* 2000; Nr. 42: 824–825.
18. Bundesamt für Gesundheit. Meningokokkeninfektionen: Impfschema für Personen mit Risikofaktoren. *BAG Bulletin* 2002; Nr. 50: 884–885.
19. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. *Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung»*,

- Supplementum XVII. Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren, Stand: November 2005. BAG, Bern, 2005.
20. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung», Supplementum XVIII. Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C, Stand: November 2005. BAG, Bern, 2005.
 21. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–31.
 22. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle cell disease. *Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Pediatrics* 2000; 106: 965–72.
 23. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, Kurth S, Murakami S, Hohne C, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 133: 275–8.
 24. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, Norden CW, Harrison A, Winkelstein A, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984; 76: 115–21.
 25. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332–7.
 26. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 167–74.
 27. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998; 44: 760–765.
 28. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, Rooney J, Hoyt NJ, Schiffman G, et al. Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma* 1983; 23: 801–805.
 29. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, Gathe JC Jr, Romero-Steiner S, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005; 191: 1063–7.
 30. Navarro D, Escribano A, Cebrian L, Gimeno C, Garcia-Maset L, Garcia-de-Lomas J; Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Type-specific antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide acquired either naturally or after vaccination with Prevenar in children with underlying chronic or recurrent lung diseases. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 665–70.
 31. Shrimpton A, Duddridge M, Ziegler-Heitbrock L. Vaccination with polysaccharide-conjugate-vaccines in adult patients with specific antibody deficiency. *Vaccine* 2006; 24: 3574–80.
 32. Breukels MA, Zandvoort A, van Den Dobbelen GP, van Den Muijsenberg A, Lodewijk ME, Beurret M, et al. Pneumococcal conjugate vaccines overcome splenic dependency of antibody response to pneumococcal polysaccharides. *Infect Immun* 2001; 69: 7583–7.
 33. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, Watson DA, Struewing JB, Baughn RE, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 66–73.
 34. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403–7.
 35. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243–8.
 36. Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996; 173: 83–90.
 37. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, Mink CM. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996; 173: 1014–8.
 38. Lottenbach KR, Mink CM, Barenkamp SJ, Anderson EL, Homan SM, Powers DC. Age-associated differences in immunoglobulin G1 (IgG1) and IgG2 subclass antibodies to pneumococcal polysaccharides following vaccination. *Infect Immun* 1999; 67: 4935–8.
 39. Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173: 256–8.
 40. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberger D, et al. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 828–34.
 41. Musher DM, Groover JE, Watson DA, Rodriguez-Barradas MC, Baughn RE. IgG responses to protein-conjugated pneumococcal capsular polysaccharides in persons who are genetically incapable of responding to unconjugated polysaccharides. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1487–90. Erratum in: *Clin Infect Dis* 1999; 28: 164.
 42. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870–4.
 43. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000; 283: 1826–7.
 44. Borrow R, Joseph H, Andrews N, Acuna M, Longworth E, Martin S, et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 19: 1129–32.

ANHANG

Merkblatt für Patienten nach Milzentfernung

Liebe Patientin
Lieber Patient

Ihnen wurde durch eine Operation die Milz entfernt. Auch ohne Milz können Sie ein ganz normales Leben führen. Das Fehlen der Milz erhöht aber lebenslang das Risiko, an einer Infektion durch bestimmte Infektionserreger (Beispiel Pneumokokken) schwer zu erkranken. Es ist deshalb wichtig, dass Sie folgende Verhaltensregeln beachten:

1. Informieren Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt bei einer Behandlung darüber, dass bei Ihnen die Milz entfernt wurde.
2. Lassen Sie sich von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt ein Antibiotikum als Notfalltherapie verschreiben. Dieses Antibiotikum sollten Sie immer verfügbar haben und wie unten beschrieben verwenden.
3. Suchen Sie bei Auftreten von Fieber, Fiebergefühl, oder wenn Sie von einem Tier gebissen wurden, so rasch wie möglich Ihre Hausärztin/Ihren Hausarzt auf (bei Abwesenheit deren Vertretung oder eine Notfallstation). Sollte innerhalb einer Stunde keine Ärztin/kein Arzt erreichbar sein, beginnen Sie mit der Antibiotikatherapie (s. Punkt 2). Suchen Sie trotzdem so rasch wie möglich eine Ärztin/einen Arzt auf.
4. Versichern Sie sich, dass Sie die empfohlenen Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken erhalten haben (Eintrag im Impfausweis). Zusätzlich sollten Sie jeden Herbst eine Grippeimpfung erhalten, weil die Grippe eine schwere Infektion durch Bakterien wie Pneumokokken begünstigen kann.
5. Melden Sie sich vor einer Tropenreise bei Ihrer Hausärztin/Ihrem Hausarzt oder bei einer reisemedizinischen Beratungsstelle.